

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 258 618**
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 87110830.4

(51) Int. Cl. 4: C07F 9/65, A61K 31/675

(22) Anmeldetag: 25.07.87

(30) Priorität: 01.08.86 DE 3626058

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
09.03.88 Patentblatt 88/10

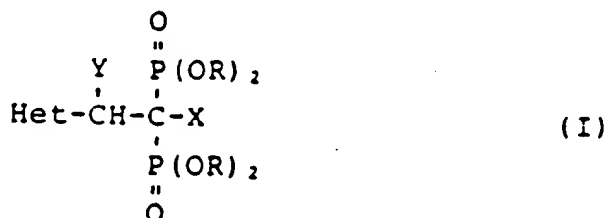
(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-6800 Mannheim 31(DE)

(72) Erfinder: Bosles, Elmar, Dr. rer. nat.
Delpstrasse 11
D-6940 Weinheim(DE)
Erfinder: Gall, Rudi, Dr. phil.
Ulmenstrasse 1
D-6945 Hirschberg(DE)

(54) Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

(57) Neue Alkyl-diphosphonsäuren der allgemeinen Formel I



in der

Het ein heteroaromatischer Fünfring mit 2-3 Heteroatomen, der teilweise hydriert und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Alkyl, Alkoxy, Phenyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Halogen oder die Aminogruppe substituiert sein kann, wobei zwei benachbarte Alkylsubstituenten auch zusammen einen Ring bilden können,

Y Wasserstoff oder niederes Alkyl,

X Wasserstoff, Hydroxy oder gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituiertes Amino und

R Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, mit der Maßgabe, daß Het nicht den Pyrazolring darstellen darf,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

EP 0 258 618 A2

BEST AVAILABLE COPY

Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

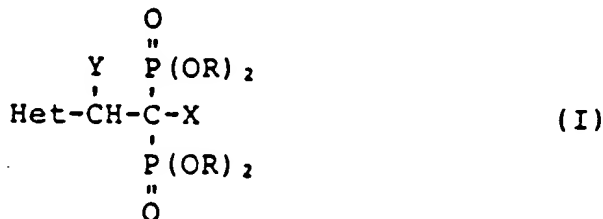
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

In der DE-OS 32 03 307 bzw. DE-OS 32 02 208 sind Aryl-ethan-diphosphonate, z.B. das Thienyl-ethan-diphosphonat bzw. ein Pyrazol-ethan-diphosphonat mit ausgeprägter antiinflammatorischer Wirkung beschrieben.

In der DE-PS 18 13 659 sind Diphosphonsäurederivate beschrieben, von denen die 1-Hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure als Mittel zur Behandlung von Morbus Paget Bedeutung erlangt hat. In der EP-OS 186 405 sind u. a. Pyridylalkyldiphosphonate und in der DE-OS 34 28 524 sind heteroaromatische Alkyldiphosphonate, bei denen die Alkylkette mindestens 2 Kohlenstoffatome umfaßt, beschrieben. Es wurde nun gefunden, daß analoge Derivate dieser Verbindungen, in denen zwischen dem Diphosphonatrest und dem heterocyclischen Rest nur 1 Kohlenstoffatom steht und der Heterocyclus nicht Pyrazol bedeutet, auch diese Wirkung zeigen und darüber hinaus als gute Calciumkomplexbildner zur breiteren Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem sehr gut dort einsetzen, wo der Knochenauf- und -abbau gestört ist, d. h. sie sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie z. B. Osteoporose, Morbus Bechterew u. a.

Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Verwendung in der Therapie von Knochenmetastasen, der Urolithiasis und zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Durch ihre Beeinflussung des Calciumstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis und der degenerativen Arthrose.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind demnach Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

Het ein heteroaromatischer Fünfring mit 2-3 Heteroatomen, der teilweise hydriert und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Alkyl, Alkoxy, Phenyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Halogen oder die Aminogruppe substituiert sein kann, wobei zwei benachbarte Alkylsubstituenten auch zusammen einen Ring bilden können,

Y Wasserstoff oder niederes Alkyl,

X Wasserstoff, Hydroxy oder gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituiertes Amino und

R Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, mit der Maßgabe, daß Het nicht den Pyrazolring darstellen darf, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

Von den 2 - 3 Heteroatomen des heteroaromatischen Fünfrings bedeutet in der Regel ein Heteroatom einen Stickstoff. Bevorzugt sind der Imidazol-, Imidazolin-, Isoxazol-, Oxazol-, Oxazolin-, Thiazol-, Thiazolin-, Triazol-, Oxadiazol- oder Thiadiazolrest.

Alkyl bedeutet für sich oder bei dem Rest Alkoxy einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 4 C-Atomen, bevorzugt den Methyl-, Ethyl- und Isobutylrest. Zwei benachbarte Alkylsubstituenten am heteroaromatischen Fünfring können auch zusammen einen Ring bilden, vorzugsweise einen Sechsring.

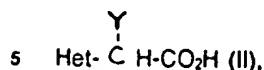
Unter Halogen sind Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor zu verstehen.

Verbindungen, in denen zwei Alkylreste zusammen einen Ring bilden, können als Stereoisomerengemische oder als reine cis- bzw. trans-Isomere vorliegen.

Asymmetrische Kohlenstoffatome können die R-, S- oder R,S-Konfiguration besitzen.

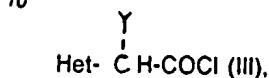
Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

Für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I OH bedeutet, stellt man die Substanzen vorzugsweise dadurch her, daß man a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphonsäure verseift, oder

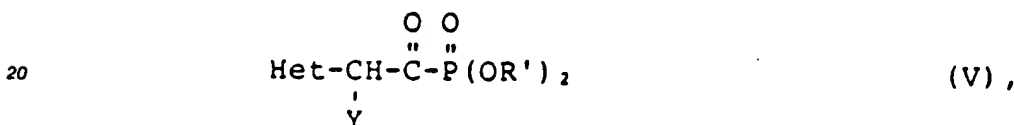
b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV

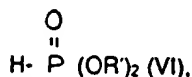


in der R' niederes Alkyl bedeutet, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel V

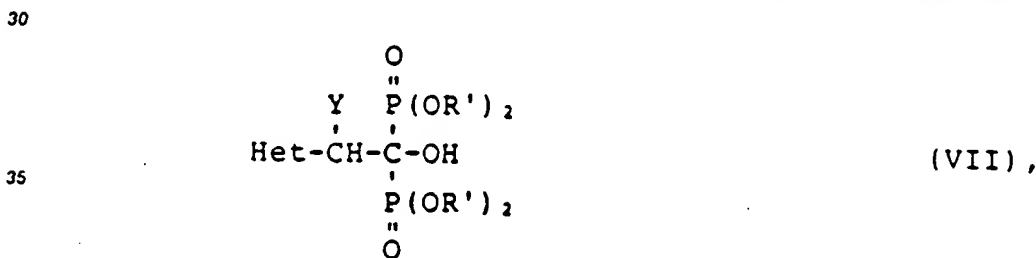


in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel VI

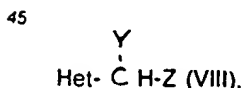


in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel VII



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,

c) ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VIII



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z eine Nitril-, Iminoether- oder eine N,N-Dialkylcarboxamidogruppe darstellt,

mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel IX



in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls anschließend verseift, oder

für den Fall daß X in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet,

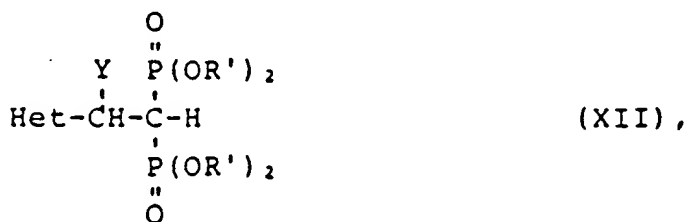
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X

Het- $\overset{\text{Y}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}$ -H-A (X).

in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und A einen reaktiven Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XII



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift.

Die bei Verfahren a) eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formel II werden mit 1-2, vorzugsweise 1.5 Mol phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und 1-2, vorzugsweise 1.5 Mol Phosphortrihalogenid bei Temperaturen von 80 - 130° C, vorzugsweise 100 - 110° C umgesetzt. Man kann die Reaktion auch in Gegenwart von Verdünnungsmitteln, wie Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere Chlorbenzol, Tetrachlorethan oder auch Dioxan durchführen. Die anschließende Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Wasser, zweckmäßigerweise jedoch mit halbkonzentrierter Salz- oder Bromwasserstoffsäure.

Bei Verfahren b) läßt man das Säurechlorid der allgemeinen Formel III mit dem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise bei 20 - 40°C zur Reaktion kommen. Man kann ohne Lösungsmittel oder auch in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z. B. Methylenchlorid arbeiten. Das als Zwischenprodukt entstehende Acylphosphonat der allgemeinen Formel V kann isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden.

Die anschließende Reaktion führt man in Gegenwart einer schwachen Base, vorzugsweise einem sec. Amin wie z. B. Dibutylamin bei einer Temperatur von 0 bis 60°C, vorzugsweise bei 10 - 30°C durch.

Bei Verfahren c) setzt man die Nitrile der allgemeinen Formel VIII mit phosphoriger Säure bei Temperaturen von 110 - 180°C um. Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von aprotischen Lösungsmitteln wie z. B. Diglykoldimethylether oder Diglykoldiethylether durchgeführt werden. Man kann die Nitrile jedoch auch mit einem Phosphortrihalogenid, z. B. Phosphortribromid oder Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser bei Temperaturen von 20 - 80°C zur Reaktion bringen. Iminoether der allgemeinen Formel VIII läßt man mit Dialkylphosphiten vorzugsweise in Gegenwart äquimolarer Mengen Natrium in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Dioxan oder auch Benzol reagieren, wobei die Umsetzungen in der Regel bei der Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösungsmittels stattfindet. Säureamide der allgemeinen Formel VIII kann man in inerten Lösungsmitteln wie z. B. halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Ethern wie z. B. Diethylether mit einem Gemisch aus Phosphorpentahalogenid / phosphoriger Säure oder auch Oxalylchlorid / Trialkylphosphit umsetzen.

Bei Verfahren d) setzt man den Methylendiphosphonsäureester der allgemeinen Formel XI in Form seines Natrium- oder Kaliumsalzes ein. Hierzu wird er mit Natrium, Kalium oder dem entsprechenden Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0 bis 40°C vorzugsweise bei 25°C umgesetzt. Das Alkalisalz wird ohne Isolierung mit dem entsprechenden Halogenid bzw. Sulfonat zur Reaktion gebracht. Die Temperatur liegt hierbei bei 20 - 110°C.

Die bei den Verfahren b), c) und d) gegebenenfalls anfallenden Tetraalkylester können zu Diestern oder den freien Tetrasäuren verseift werden. Die Verseifung zu Diestern geschieht in der Regel dadurch, daß man den Tetraalkylester mit einem Alkalihalogenid, vorzugsweise Natriumjodid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Aceton bei Zimmertemperatur behandelt.

- 5 Hierbei entsteht das symmetrische Diester / Dinatriumsalz, das gegebenenfalls durch einen sauren Ionenaustauscher in die Diester/Disäure umgewandelt werden kann. Die Verseifung zu freien Diphosphonsäuren geschieht in der Regel durch Kochen mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure. Man kann jedoch auch eine Spaltung mit Trimethylsilylhalogenid, vorzugsweise dem Bromid oder Jodid vornehmen. Die freien Diphosphonsäuren können umgekehrt durch Kochen mit Orthoameisensäurealkylestern wieder in die
10 Tetraalkylester überführt werden. Die freien Diphosphonsäuren der allgemeinen Formel I können als freie Säuren oder in Form ihrer Mono- oder Dialkali- bzw. Ammoniumsalze isoliert werden. Die Alkalisalze lassen sich in der Regel durch Umfällen aus Wasser / Methanol oder Wasser / Aceton gut reinigen.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls nachträglich ineinander überführt werden. Sie können z. B. alkyliert werden oder, wenn X in der allgemeinen Formel I eine unsubstituierte
15 Aminogruppe bedeutet, durch Diazotieren in die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X = OH umgewandelt werden. Durch hydrogenolytische Abspaltung einer N-Benzylgruppe lassen sich z. B. die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel I darstellen.

- Als pharmakologisch verträgliche Salze werden vor allem Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet, die man in üblicher Weise z. B. durch Neutralisation der Verbindungen mit anorganischen oder organischen
20 Basen wie z. B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge, wässrigem Ammoniak oder Aminen wie z. B. Trimethyl- oder Triethylamin herstellt.

- Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral und parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen etc. Als Injektionsmedium
25 kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält.

- Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregelung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein
30 und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatin, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

- 35 Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und / oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 1 - 1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 10 - 200 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

- Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden Diphosphonsäure, sowie deren Natriumsalze, Methyl- und Ethylester.

- 1-Hydroxy-2-(3-methyl-1.2.4-thiadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(3-phenyl-1.2.4-thiadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(3-cyclohexylmethyl-1.2.4-thiazidazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
45 1-Hydroxy-2-(3-methyl-isoxazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(3-phenyl-isoxazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(3-methyl-1.2.5-oxadiazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(2-methyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(3-phenyl-1.2.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
50 1-Hydroxy-2-(1.2.3-thiadiazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(1.2.5-thiadiazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(4-oxazolin-2-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(5-methoxy-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(5-ethoxy-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
55 1-Hydroxy-2-(2-amino-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(2.5-dimethyl-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(5-ethoxy-2-methyl-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
1-Hydroxy-2-(2-methyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure

- 1-Hydroxy-2-(3-phenyl-1.2.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(1.2.3-thiadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(4-methyl-1.2.3-thiadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(5-methyl-imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 5 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)propan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 2-(2-Methyl-thiazol-5-yl)propan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(1.2.3-triazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 10 1-Hydroxy-2-(1.2.4-triazol-3-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(2-amino-imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 2-(2-Methyl-thiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(imidazol-4-yl)propan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoxazol-2-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 15 1-Hydroxy-2-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenthiazol-2-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure 2-(Imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Amino-2-(imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Dimethylamino-2-(imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(2-cyclohexylmethyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 20 1-Hydroxy-2-(2-cyclohexyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(2-amino-thiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(2-Chloro-thiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(2-Chlor-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 1-Hydroxy-2-(imidazol-2-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
 25 1-Hydroxy-2-(1.2.4-triazol-1-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure

Das nachfolgende Beispiel zeigt eine der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Verbindungen fallen in der Regel als hochschmelzende ($F_p \geq 300^\circ \text{C}$) Festprodukte an (Mono- oder Dinatriumsalz), deren Struktur durch H-, P- und gegebenenfalls durch ^{13}C NMR-Spektroskopie gesichert wurde. Die Reinheit der Substanzen wurde mittels C,H,N,P,S, Na-Analyse sowie durch Dünnschichtelektrophorese (Cellulose, Oxalat-Puffer von $P_H = 4.0$) bestimmt. Zur Charakterisierung der einzelnen Verbindungen werden die M_{rel} -Werte (= relative Mobilität) bezogen auf Pyrophosphat ($M_{rel} = 1$) angegeben.

35

Beispiel 11-Hydroxy-2-(imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure

40 Zu 3,5g Imidazol-4-yl-essigsäure-hydrochlorid ($F_p: 198 - 200^\circ\text{C}$) in 40 ml Chlorbenzol gibt man 3 g phosphorige Säure, rührt 10. min. bei 110°C , kühlt ab und tropft langsam 9 g Phosphortrichlorid zu. Man erhitzt 16 h auf 110°C , kühlt ab, dekantiert das Chlorbenzol von einem orangefarbenen Sirup und versetzt den Rückstand mit 50 ml 6N Salzsäure. Die Suspension wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit Kohle versetzt und abgesaugt.

45 Das Filtrat wird eingeeengt, getrocknet und 2 h mit Aceton ausgekocht. Den Rückstand (4,3 g) löst man in 40 ml Wasser, bringt die Lösung mit 2N Natronlauge auf einen $\text{PH} = 5$, versetzt mit 50 ml Methanol und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab.

Man erhält 1,2 g $\hat{=}$ 16,9% d.Th. mit einem $F_p > 290^\circ\text{C}$. Die Verbindung fällt als Mononatriumsalz mit 2 Mol Kristallwasser an. ($M_{rel} = 0,37$)

50

Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man durch Umsetzung von phosphoriger Säure
 55 und Phosphortrichlorid mit

a) 2-Methyl-thiazol-4-yl-essigsäure (Fp: 119-121°C; hergestellt durch Verseifung des entsprechenden Ethylesters (Kp₁₃: 127°C), der nach J.Chem.Soc. 1946, 91 aus γ -Bromacetessigester durch Umsetzung mit Thioacetamid dargestellt wurde) die 1-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure, die als Dinatriumsalz mit 1 Mol Kristallwasser in einer Ausbeute von 57 % isoliert wurde; Fp > 300°C; M_{rel} = 0.55.

b) (3a,4,5,6,7,7a-Hexahydrobenzimidazol-2-yl)essigsäure (Fp: 168-170°C; hergestellt durch Verseifung des Ethylesters (Fp: 141-143°C), der durch Umsetzung von 1,2-Diaminocyclohexan mit dem Iminoether des Cyanessigsäureethylesters dargestellt wurde) die 1-Hydroxy-2-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzimidazol-2-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure, die als Natriumsalz mit 2 Mol Kristallwasser in einer Ausbeute von 12 % isoliert wurde; Fp > 300°C; M_{rel}: 0.45.

c) (4-Imidazolin-2-yl)essigsäure (Fp: 108-110°C; hergestellt durch Verseifung des Ethylesters (Fp: 102-105°C), der durch Umsetzung von Ethylendiamin mit dem Iminoether des Cyanessigsäureethylesters dargestellt wurde) die 1-Hydroxy-2-(4-imidazolin-2-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure, die als freie Säure mit 1 Mol Kristallwasser in einer Ausbeute von 14 % isoliert wurde; Fp: ca. 250°C u.Z.; M_{rel}: 0.45.

d) 2-Amino-4-thiazolin-4-yl-essigsäure (Fp: 218-221°C; hergestellt durch Verseifung des Ethylesters (ölige Substanz), der durch Umsetzung von Thioharnstoff mit γ -Bromacetessigsäureethylester dargestellt wurde) die 2-(2-Amino-4-thiazolin-4-yl)ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, die als freie Säure mit 2 Mol Kristallwasser in einer Ausbeute von 59 % isoliert wurde; Fp: 190-195°C u.Z.; M_{rel}: 0.40.

20 Beispiel 3

2-(1,2,5-Thiadiazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäuretetraethylester

Zu 0.2 g Natriumhydrid (69proz.) in 10 ml absolutem Toluol tropft man eine Lösung von 1.62 g Methandiphosphonsäuretetraethylester in 10 ml absolutem Toluol. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung gibt man 1 g 4-Brommethyl-1,2,5-thiadiazol in 10 ml absolutem Toluol zu und läßt 12 Stunden bei Zimmertemperatur rühren. Man gibt wenig Wasser zu, trennt die organische Phase ab, trocknet und engt ein. Der Rückstand wird über einer Kieselgelsäule gereinigt (100 g; Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol i.V. 98:2). Man erhält so 1.18 g = 55% eines farblosen Öls.

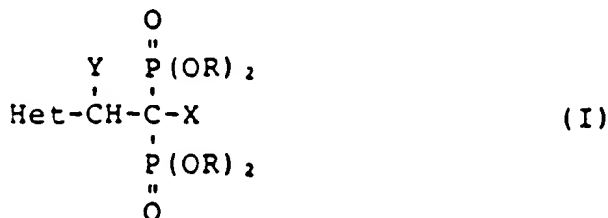
Beispiel 4

2-(1,2,5-Thiadiazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure

1.18 g des in Beispiel 3 beschriebenen 2-(1,2,5-Thiadiazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylesters werden unter Stickstoff mit 3.3 ml Trimethylbromsilan versetzt. Man läßt 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, engt die Lösung ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, stellt die Lösung mit NaOH auf einen pH = 5 und versetzt sie mit Methanol. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt. Man erhält so 0.56 g = 53 % der gewünschten Diphosphonsäure als Dinatriumsalz mit 1 Mol Kristallwasser; Fp > 300°C; M_{rel}: 0.9.

Ansprüche

1. Neue Alkyldiphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



in der

Het ein heteroaromatischer Fünfring mit 2-3 Heteroatomen, der teilweise hydriert und gegebenenfalls ein

oder mehrfach durch Alkyl, Alkoxy, Phenyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Halogen oder die Aminogruppe substituiert sein kann, wobei zwei benachbarte Alkylsubstituenten auch zusammen einen Ring bilden können,

Y Wasserstoff oder niederes Alkyl,

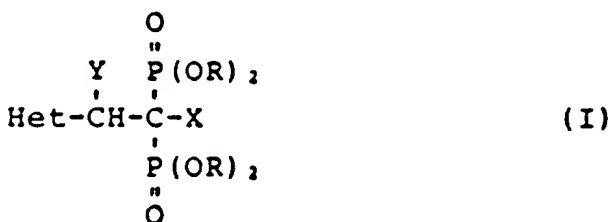
- 5 X Wasserstoff, Hydroxy oder gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituiertes Amino und R Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, mit der Maßgabe, daß Het nicht den Pyrazolring darstellen darf,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in denen Het einen Fünfring mit 2 - 3 Heteroatomen darstellt, von denen mindestens 1 Heteroatom Stickstoff bedeutet.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, in denen Het einen Imidazol-, Imidazolin-, Isoxazol-, Oxazol-, Oxazolin-, Thiazol-, Thiazolin-, Triazol-, Oxadiazol- oder Thiadiazol-rest darstellt.

4. Verfahren zur Herstellung von neuen Alkyldiphosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der

- 25 Het ein heteroaromatischer Fünfring mit 2-3 Heteroatomen, der teilweise hydriert und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Alkyl, Alkoxy, Phenyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Halogen oder die Aminogruppe substituiert sein kann, wobei zwei benachbarte Alkylsubstituenten auch zusammen einen Ring bilden können,

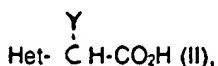
Y Wasserstoff oder niederes Alkyl,

- 30 X Wasserstoff, Hydroxy oder gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituiertes Amino und R Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, mit der Maßgabe, daß Het nicht den Pyrazolring darstellen darf,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

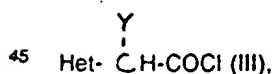
dadurch gekennzeichnet, daß man

- 35 a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



- in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphonsäure verseift, oder

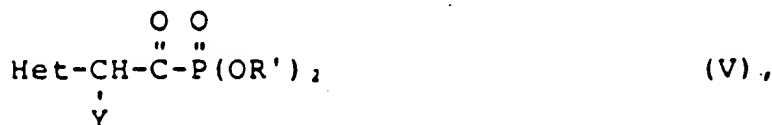
b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III



- 45 in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV

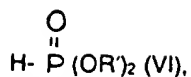
P(OR')_3 (IV),

in der R' niederes Alkyl bedeutet, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel V



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel VI

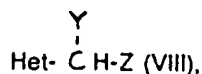


in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel VII



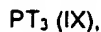
in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,

c) ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VIII



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z eine Nitril-, Iminoether- oder eine N,N-Dialkylcarboxamidogruppe darstellt,

mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel IX



in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls anschließend verseift,

oder

für den Fall daß X in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet,

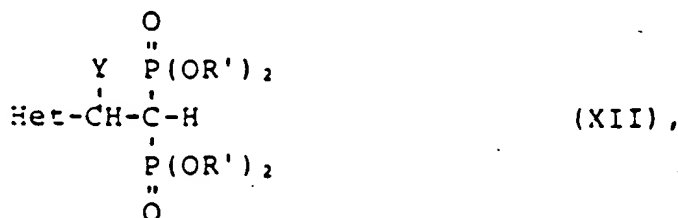
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und A einen reaktiven Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XII



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4 zur Herstellung von Verbindungen, in denen Het einen Fünfring mit 2 - 3 Heteroatomen darstellt, von denen mindestens 1 Heteroatom Stickstoff bedeutet.

5 6. Verfahren gemäß Anspruch 4 oder 5 zur Herstellung von Verbindungen, in denen Het einen Imidazol-, Imidazolin-, Isoxazol-, Oxazol-, Oxazolin-, Thiazol-, Thiazolin-, Triazol-, Oxadiazol- oder Thiadiazolrest darstellt.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 sowie übliche pharmakologisch unbedenkliche Träger- oder Hilfsstoffe.

10 8. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

9. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.